

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. В. Лысенко¹, И. В. Солдатенко¹, А. Ю. Картвелишвили²

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

² Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная клиническая больница Укрзалізниця», Украина

Представлена клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в рамках классификационной системы АТС. Приведена классификация, особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов данной группы. Описан алгоритм использования НПВП в терапевтической практике: при суставном синдроме, при болевом синдроме различного генеза и других состояниях. Детально рассмотрены абсолютные и относительные противопоказания и побочные эффекты НПВП, а также меры контроля при их длительном применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, нестероидные противовоспалительные препараты

ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н. В. Лисенко¹, І. В. Солдатенко¹, А. Ю. Картвелішвілі²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² Державний лікувально-профілактичний заклад «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниця», Україна

Представлена клінічна фармакологія нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у рамках класифікаційної системи АТС. Приведена класифікація, особливості фармакокінетики та фармакодинамики препаратів даної групи. Описаний алгоритм використання НПЗП у терапевтичній практиці: при больовому синдромі різного генезу та інших станах. Більш детально розглянуті абсолютні та відносні протипоказання й побічні ефекти НПЗП, а також заходи контролю при їх тривалому застосуванні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, нестероїдні протизапальні препарати

USE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THERAPEUTIC PRACTICE

N. V. Lysenko¹, I. V. Soldatenko¹, A. Yu. Kartvelishvili²

¹ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

² State health care setting, «the Central Clinical Hospital UkrZaliznytsia», Ukraine

The clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) within the classification system of ATS is represented. The classification and characteristics of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs of this group are given. The algorithm of NSAIDs' use in therapeutic practice is described: by the articular syndrome, by pain syndrome of different genesis and by other conditions. The absolute and relative contraindications and side effects of NSAIDs as well as control measures by their long-term use are covered in detail.

KEY WORDS: clinical pharmacology, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Нестероидные противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, аббревиатуры – НПВП, НПВС, НПВП, NSAID) – группа лекарственных средств, имеющих обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты, уменьшающие боль, лихо-

радку и воспаление.

Историческая справка

Впервые термин предложил Дж. Фловел, чем подчеркнул их принципиальные отличия от глюкокортикоидов, которые имеют не только противовоспалительные, но и другие,

порой нежелательные, свойства.

Первый природный аналог НПВП, салицилат натрия, содержащийся в экстракте коры ивы, вошел в клиническую практику более 200 лет назад (Э. Стоун, 1829 г.) и в течение длительного времени оставался почти единственным против боли и лихорадки. Первый синтетический НПВП ацетилсалициловая кислота появился на рубеже XIX-XX веков и в течение 50 лет, до открытия глюкокортикоидов, оставался единственным средством, подавляющим воспаление. Не столько недостаточная эффективность, сколько токсичность высоких (противовоспалительных) доз ацетилсалициловой кислоты стала стимулом для разработки новых, не салицилатных, НПВП. Первые из них фенилбутазон, затем индометацин стали широко применяться в клинической практике в 50-60-х годах прошлого века. Вскоре появились производные пропионовой (ибупрофен, кетопрофен), фенилуксусной (диклофенак) и еноликовой (пироксикам) кислот. С тех пор НПВП устойчиво заняли свое место в терапии заболеваний, проявляющихся болью или воспалением.

Классификации НПВП

АТС классификация

M: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

M01 Противовоспалительные и противоревматические средства

M01A Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства

M01AA Бутилпиразолидины

M01AB Производные уксусной кислоты и родственные соединения

M01AB01 Индометацин

M01AB05 Диклофенак

M01AB08 Етодолак

M01AB15 Кеторолак

M01AB55 Диклофенак, комбинации

M01AC Оксикамы

M01AC01 Пироксикам

M01AC02 Теноксикам

M01AC06 Мелоксикам

M01AE Производные кислоты пропиона

M01AE01 Ибупрофен

M01AE02 Напроксен

M01AE03 Кетопрофен

M01AE11 Кислота тиапрофеновая

M01AE51 Ибупрофен, комбинации

M01AG Фенаматы

M01AG01 Кислота мефенамовая

M01AH Коксидов

M01AH01 Целекоксиб

M01AX Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства

M01AX01 Набуметон

M01AX02 Кислота нифлумова

M01AX04 Азапропазон

M01AX17 Нимесулид

M01AX22 Морнифлумат

Другие классификации НПВП

НПВП классифицируют на группы в зависимости от химической структуры, выраженности активности и механизма угнетения активности циклооксигеназы (ЦОГ).

Классификация по химической структуре

Классификация НПВП по химической структуре представлена в табл. 1.

Классификация по противовоспалительной активности

НПВП классифицируются также в зависимости от степени противовоспалительной активности (табл. 2). В первую группу включены препараты с высоким противовоспалительным действием. НПВП второй группы обладают слабым противовоспалительным эффектом и часто обозначаются как «ненаркотические анальгетики» или «анальгетик-антипиретики».

С практической точки зрения важно, что препараты даже одной группы и близкие по химической структуре несколько различаются как по силе эффекта, так и частоте развития и характеру нежелательных реакций. Клиническая эффективность препарата зависит от вида и особенностей течения заболевания, а также индивидуальной реакции пациента на него.

Фармакокинетика

Все НПВП имеют ряд общих химических и фармакологических свойств. Как слабые органические кислоты, они хорошо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и связываются с альбумином сыворотки крови и имеют примерно одинаковый объем распределения. Гипоальбуминемия ведет к увеличению сывороточной концентрации свободного препарата и может обуславливать увеличение токсичности.

Таблица 1

Химическая структура НПВП

I. Производные кислот

1. Арилкарбоновые кислоты

Салициловая кислота	Антраниловая кислота (фенаматы)
Аспирин	Флуфенамовая кислота
Дифлунисал	Мефенамовая кислота
Трисалицилат	Меклофенамовая кислота

Бенорилат	Нифлумиковая кислота
Салицилат натрия	

2. Арилалкановые кислоты

Арилуксусная кислота	Арилпропионовая кислота	Гетероарил-уксусная кислота	Индол/инденуксусные кислоты
Диклофенак	Ибупрофен	Толметин	Индометацин
Фенклофенак	Флурбипрофен	Зомепирак	Сулиндак
Алклофенак	Кетопрофен	Клолерак	Этодолак
Фентиазак	Напроксен	Кеторолак триметамин	Ацетметацин
	Оксапрозин		
	Фенопрофен		
	Фенбуфен		
	Супрофен		
	Индопрофен		
	Тиапрофеновая кислота		
	Беноксапрофен		
	Пирпрофен		

3. Эноликовая кислота

Пиразолидиндионы	Оксикамы
Фенилбутазон	Пироксикам
Оксифенилбутазон	Изоксикам
Азапропазон	Судоксикам
Фепразон	Мелоксикам

II. Некислотные производные

Проквазон	Флурпроквазон
Тиарамид	Флуфизон
Буфексамак	Тиноридин
Эпипразол	Колхицин
Набуметон	

III. Комбинированные препараты: артротек (диклофенак + мизопростол).

Таблица 2

Противовоспалительная активность НПВП

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью	
Кислоты	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) Дифлунизал Лизинмоноацетилсалицилат
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индол уксусной кислоты	Индометацин Сулиндак Этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Оксикамы	Пироксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен Напроксен Флурбипрофен Кетопрофен Тиапрофеновая кислота
Некислотные производные	
Алканоны	Набуметон
Производные сульфонида	Нимесулид Целекоксиб Рофекоксиб
НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антралиновой кислоты	Мефенамовая кислота Этофенамат
Пиразолон	Метамизол Аминофеназон Пропифеназон
Производные парааминофенола	Фенацетин Парацетамол

Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак
--	-----------

Классификация по механизму угнетения активности циклооксигеназы

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб Парекоксиб Вальдекоксиб Эторикоксиб

Продолжительность полужизни НПВП варьирует в широких пределах, поэтому их подразделяют на коротко- (<6 часов) и длительноживущие (>6 часов). Терапевтический ответ и развитие токсических реакций зависят от многих факторов, в частности от времени достижения равновесного состояния в плазме, и приблизительно соответствуют 3-5-кратному значению продолжительности полужизни. Четкой зависимости между периодом полувыведения НПВП в плазме и его клинической эффективностью не наблюдается. Это связано с тем, что короткоживущие препараты длительно и в высокой концентрации сохраняются в зоне воспаления, например, полости сустава. Поэтому двукратный прием короткоживущих препаратов нередко такой же эффективный, как и многократный.

Большинство НПВП хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.

Метаболизируются НПВП в печени, выделяются через почки.

Фармакодинамика

Наиболее важный механизм, определяющий эффективность и токсичность НПВП, связан с угнетением активности ЦОГ-фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простациклин и тромбосан, который в свою очередь получается из фосфолипидов клеточной стенки за счет фермента фосфолипазы А2. Простагландины являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления.

Хотя по данным исследований *in vitro* НПВП подавляют синтез ПГ в различной степени (одни сильно, другие слабо), прямая связь между степенью подавления ПГ, с одной стороны, и противовоспалительной и анальгетической активностью НПВП, с другой, не доказана.

Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на недавно открытые изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (табл. 3). За открытие Джон Уэйн впоследствии получил Нобелевскую премию.

Таблица 3

Действие изоформ ЦОГ

ЦОГ-1 (конститутивная)	ЦОГ-2 (регулируемая)
Гомеостатическая: – цитопротекция; – активация тромбоцитов; – функция почек.	Патологическая: – воспаление; – боль; – лихорадка; – нарушение пролиферации.
Патологическая: – воспаление.	Репарация тканей
	Физиологическая: – репродукция; – функция почек; – ремоделирование кости; – поджелудочная железа; – сосудистый тонус.

ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в разном количестве), относится к категории конститутивных (структурных) ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ. ЦОГ-2 у здоровых в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Однако, в некоторых тканях (мозг, почки, кости и, вероятно, в репродуктивной системе у женщин) ЦОГ-2 играет роль структурного фермента. К характерным особенностям ЦОГ-2 следует отнести то, что ее экспрессия, в отличие от ЦОГ-1, также подавляется глюкокортикоидами. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 развития побочных эффектов. Поэтому эффективность и токсичность стандартных НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Все эти данные послужили основой для создания новой группы НПВП с положительными свойствами стандартных НПВП, но менее токсичных. Их определяют как специфические ингибиторы ЦОГ-2 или препараты, сохраняющие ЦОГ-1 (или коксибы).

В последнее время выявлены дополнительные механизмы противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, связанные и не связанные с ингибированием ЦОГ. К ним относят подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибирование активации фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, центральные антиноцицептивные или даже опиоподобные эффекты. Особое внимание привлечено к НПВП как регуляторам апоптоза (программируемая гибель) клеток. Поскольку ПГ тормозят апоптоз клеток, ингибирование их синтеза НПВП может способствовать нормализации их жизненного цикла в зоне воспаления и подавлению неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.

Хотя на популяционном уровне все НПВП в эквивалентных дозах имеют сходную эффективность и токсичность, клинический опыт свидетельствует об их существенных различиях у отдельно взятых пациентов. У некоторых из них один НПВП значительно эффективнее подавляет боль и воспаление или, наоборот, чаще вызывает токсические реакции, чем другой. Причины явления до конца не выяснены. Обсуждается значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма

препаратов, относительное преобладание зависимых и не зависимых от ингибции ЦОГ механизмов действия.

В последние годы активно обсуждается кардиоваскулярная безопасность специфических ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП. Ее теоретической базой стала гипотеза об антагонистическом действии на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз двух продуктов ЦОГ – тромбоксана A₂ и простагландина I₂ (простациклина). Специфические ингибиторы ЦОГ-2, уменьшая продукцию простациклина без влияния на синтез тромбоксана A₂, могут усиливать эффекты тромбоксана A₂, облегчать взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов с сосудистой стенкой и тем самым способствовать развитию тромбозов и повышать риск кардиоваскулярных событий. Однако ни до начала клинического применения специфических ингибиторов ЦОГ-2, ни в настоящее время теоретические предпосылки индукции атеротромботических осложнений не выглядели бесспорными. Во-первых, только ингибирование синтеза простациклина не приводит к спонтанным тромбозам. Во-вторых, атеросклероз рассматривается как воспалительное сосудистое заболевание, при котором воспаление в зоне атеросклеротической бляшки опосредуется ЦОГ-2. Таким образом, угнетение ЦОГ-2 с помощью НПВП или коксибов может приостанавливать атерогенез и снижать риск кардиоваскулярных событий за счет ингибирования сосудистого воспаления, улучшения функции эндотелия и повышения стабильности бляшки. Как сбалансированы эти разнонаправленные процессы в реальности, до сих пор остается неясным.

Повышение риска сердечно-сосудистых тромботических осложнений не может рассматриваться как свойство всего класса специфических ингибиторов ЦОГ-2 и между его представителями имеются существенные различия. В индуцировании указанных осложнений, кроме возможного простациклин-тромбоксанового дисбаланса, очевидно, играет важную роль влияние препаратов и на другие факторы риска прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза, включая величину артериального давления (АД), уровни С-реактивного протеина и окисленных липопротеидов низкой плотности, изменение функции эндотелия.

До получения исчерпывающих данных о кардиоваскулярной безопасности специфических ингибиторов ЦОГ-2 и традиционных НПВП при их назначении целесообразно учитывать риск развития не только желудочно-кишечных, но и сердечно-сосудистых осложнений. Для устранения боли и

воспаления преимущественно применять НПВП настолько короткими курсами, насколько это возможно. В этом случае их влияние на сердечно-сосудистые события незначительно.

Основные клинические эффекты

1. Противовоспалительный эффект – НПВП подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее эффективные индометацин, диклофенак, фенилбутазон, которые действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВП практически не влияют.

По противовоспалительной активности все НПВП уступают глюкокортикоидам, которые тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов – одних из важнейших медиаторов воспаления.

2. Анальгезирующий эффект – в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВП уступают препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время, в ряде клинических исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола, перексиса при коликах и послеоперационных болях.

Эффективность НПВП при почечной колике у пациентов с мочекаменной болезнью связана с торможением продукции ПГ-E₂ в почках, снижением почечного кровообращения и образованием мочи, что ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не подавляют дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах обладают спазмолитическим действием.

3. Жаропонижающий эффект – НПВП действуют лишь при лихорадке, а на нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от «гипотермических» средств (хлорпромазин и другие).

4. Антиагрегационный эффект – в результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбосана. Наиболее сильной и продолжительной антиагрегационной активностью

обладает ацетилсалициловая кислота, которая необратимо подавляет способность тромбоцитов к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВП слабее и является обратимым.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

5. Иммуносупрессивный эффект – выраженный умеренно, проявляется при длительном применении и имеет «вторичный» характер: снижая проницаемость капилляров, НПВП затрудняют контакт иммуокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

1. Ревматические заболевания – острая ревматическая лихорадка (ревматизм), ревматоидный артрит (РА), подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера, остеоартроз (ОА).

При РА НПВП оказывают симптоматический эффект, не влияя на течение заболевания. Они не способны прекратить прогрессирование процесса, вызвать ремиссию и предупредить развитие деформации суставов. В то же время, облегчение, которое НПВП приносят больным РА, является настолько существенным, что ни один из них не может обойтись без этих препаратов. При больших коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и другие) НПВП часто малоэффективны.

2. Неревматического заболевания опорно-двигательного аппарата – миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВП (мази, кремы, гели).

3. Неврологические заболевания – невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.

4. Почечная, печеночная колики.

5. Болевой синдром различной этиологии, в частности, головная (мигрень) и зубная боль, послеоперационные боли.

6. Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,0°C).

7. Профилактика артериальных тромбозов.

8. Дисменорея – НПВП применяют при первичной дисменорее для устранения болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ-F_{2a}. Кроме анальгезирующего действия НПВП уменьшают объем кровопотери. Хороший клинический эффект отмечен при применении напроксена, и особенно его натриевой соли, диклофенака, ибупрофена,

кетопрофена. НПВП назначают при первом появлении боли на трехдневный курс или накануне месячных. Нежелательные реакции, учитывая кратковременный прием, появляются редко.

Особенности применения

Несмотря на длительность применения и интенсивные исследования, все еще остается ряд нерешенных проблем, касающихся оптимального лечения НПВП. Однако клинический опыт (часто эмпирический) позволил сформулировать некоторые общие принципы их рационального применения.

Учитывая быстрое достижение равновесного связывания с альбумином, уровень НПВП в кровяном русле в меньшей степени влияет на эффективность, чем на токсичность. Поэтому увеличение дозы «стандартных» НПВП больше рекомендуемой приводит к росту токсичности, а не эффективности лечения, что касается и селективных ингибиторов ЦОГ-2, прием которых в высоких дозах ведет к потере селективности.

Поскольку индивидуальный ответ на НПВП у каждого пациента может колебаться в широких пределах, необходим подбор наиболее эффективного препарата, что требует около 2-4 недель приема в оптимальной терапевтической дозе. Полагают, что при индивидуальном подборе число пациентов, отвечающих на НПВП, может увеличиться до 90%.

При выборе НПВП, особенно у лиц пожилого и старческого возраста и имеющих факторы риска развития побочных эффектов, необходимо принимать во внимание селективность в отношении изоформ ЦОГ, фармакодинамические свойства, совместимость с другими лекарственными препаратами и наличие токсического действия на хрящ (особенно у больных с ОА).

Стандарты лечения НПВП

В рекомендациях по лечению боли и артритов/артроза Американской ассоциации боли (APS, 2002), Американской коллегии ревматологов (ACR, 2000) и Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2009) НПВП и специфические ингибиторы ЦОГ-2 занимают ведущие позиции. Для лечения слабой и умеренной суставной боли предлагается парацетамол, исходя из его низкой стоимости и благоприятного профиля побочных эффектов. Согласно рекомендациям APS, для устранения умеренной и сильной боли при РА и ОА преимущество должно отдаваться специфическим ингибиторам ЦОГ-2. Использование неселективных НПВП обосновано в случаях, когда

отсутствует адекватный ответ на ингибиторы ЦОГ-2 и нет повышенного риска НПВП-индуцированных ЖКТ побочных эффектов. EULAR рекомендует применение неселективных НПВП совместно с гастропротекторами. Ингибиторам ЦОГ-2 отдается предпочтение при лечении больных с повышенным ЖКТ риском. ACR констатирует целесообразность комбинации на первом этапе нефармакологических воздействий с парацетамолом, у лиц с недостаточным эффектом могут быть использованы НПВП. Если пациент имеет повышенный риск ЖКТ осложнений, показаны специфические ингибиторы ЦОГ-2. В качестве альтернативы можно применять НПВП с гастропротекторами.

Алгоритм лечения НПВП

Начинать лечение НПВП (особенно у больных пожилого и старческого возраста, с сопутствующими заболеваниями и язвенным анамнезом) следует с наименее токсичных препаратов. К относительно безопасным «стандартных» НПВП относятся короткоживущие (быстро всасываются и быстро элиминируются) препараты, которые не аккумулируют при нарушении метаболических процессов у пожилых пациентов. К ним относятся производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен), диклофенак, а также предпочтительный ингибитор ЦОГ-2 – мелоксикам. Следует отметить, что у больных РА лечения нимесулидом может несколько увеличивать токсичность метотрексата, что может привести к росту осложнений со стороны печени (повышение уровня трансаминаз).

Индометацин и пироксикам (препарат с очень длительным периодом полувыведения около 32 часов) необходимо применять с особой осторожностью под тщательным клиническим, лабораторным контролем и только у лиц без факторов риска побочных эффектов. Часте гемодинамические нарушения наблюдаются при приеме индометацина, который не должен назначаться при сопутствующих заболеваниях почек и сердечно-сосудистой системы. Кроме того, индометацин отрицательно влияет на метаболизм хряща у больных ОА и может вызвать развитие психических нарушений у лиц пожилого возраста. Его можно назначать только пациентам молодого и среднего возраста (без факторов риска) с серонегативными артропатиями (прежде всего с болезнью Бехтерева) и острым подагрическим артритом. Для устранения острого приступа подагрического артрита можно применять коротким курсом (1-2 недели) нимесулид,

обладающий сильным анальгетическим и противовоспалительным эффектом.

Особенно высокий риск тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов наблюдается на фоне лечения кеторолаком, применение которого для устранения ревматических болей нежелательно. Наиболее токсичным препаратом (задержка жидкости, агранулоцитоз и др.) является фенилбутазон, который следует исключить из клинической практики.

Побочные действия

Эмпирический подход к индивидуальному подбору эффективного НПВП неприемлем в отношении поиска наиболее безопасного препарата. Хотя некоторые побочные эффекты характерны для определенных НПВП или развиваются чаще при одних заболеваниях, чем при других, но наиболее частые из них класс-специфические. Они непосредственно связаны с основным механизмом действия НПВП, а именно угнетением ЦОГ-1 зависимого синтеза ПГ. К побочным эффектам относятся поражение ЖКТ, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. Другие побочные эффекты встречаются значительно реже и, вероятно, не связаны с ингибированием синтеза ПГ. Следует особо подчеркнуть, что риск почти всех побочных эффектов выше у лиц пожилого и старческого, чем молодого возраста.

1. Поражение ЖКТ (НПВП-гастропатия) наиболее характерный и частый побочный эффект НПВП. Проявления: тошнота, диспепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, диарея.

Симптоматические побочные эффекты развиваются примерно у половины пациентов и нередко становятся основанием для прерывания лечения. Частота язвенного поражения желудка, выявляемая при эндоскопическом исследовании, колеблется от 15 до 30% и в 10 раз выше, чем двенадцатиперстной кишки. Хотя абсолютная частота тяжелых осложнений (перфорация, кровотечение) на фоне приема стандартных НПВП небольшая (0,1-4% на пациента/год), они представляют серьезную медико-социальную проблему из-за широкого применения НПВП в клинической практике.

Риск язвы напрямую зависит от дозы и длительности лечения. Для снижения вероятности язвообразования необходимо использовать минимально эффективную дозу препарата в течение минимального пе-

риода времени. Данные рекомендации, как правило, игнорируются.

Четкая связь между субъективными (симптоматическими) побочными эффектами, эндоскопически выявляемыми язвами и тяжелыми осложнениями часто отсутствует. Кроме того, у больных без симптоматических побочных эффектов язвенная поразка желудка при эндоскопии обнаруживается с той же частотой или даже чаще, чем у больных с этими эффектами. Поэтому при выборе НПВП врач в первую очередь должен обращать внимание на факторы риска тяжелых осложнений, чем на субъективные жалобы пациентов.

Факторы риска НПВП индуцированных поражений ЖКТ: пожилой возраст, высокая доза НПВП, связанное с приемом НПВП поражение ЖКТ или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов или нескольких НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).

Роль инфекции *Helicobacter pylori*, как фактора риска НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, до конца не изучена. Вместе с основными, существует ряд сопутствующих факторов риска. Например, отмечен рост частоты желудочных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина и, вероятно, ингибиторами кальциевых каналов.

Риск гастроэнтерологических побочных эффектов в определенной степени зависит от типа НПВП, специфические ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают поражение ЖКТ, включая тяжелые осложнения, чем другие НПВП.

2. Негативное влияние «стандартных» НПВП на функцию почек и систему кровообращения также характерно для лиц пожилого и старческого возраста, особенно страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек. В целом эти осложнения встречаются примерно у 1-5% пациентов и нередко требуют стационарного лечения.

НПВП, особенно в сочетании с другими нефротоксичными препаратами, могут вызывать почечную недостаточность.

Сравнительно редки осложнения: интерстициальный нефрит, нефротический синдром, острая почечная недостаточность, острый сосочковый некроз.

Риск обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при приеме НПВП в 10 раз выше, чем без них. Прием НПВП удваивает риск госпитализаций, связанных с обострением ХСН. Риск декомпенсации

кровообращения у пожилых пациентов со «скрытой» ХСН на фоне недавнего приема НПВП примерно такой же, как и тяжелых желудочно-кишечных осложнений.

Факторы риска почечных и сердечно-сосудистых побочных эффектов НПВП: стойкая сердечная недостаточность, цирроз печени, гломерулонефрит, гиперкальцемия, обезвоживания.

У больных артериальной гипертензией (АГ) прием НПВП ассоциируется с увеличением диастолического АД. Прием даже низких доз ацетилсалициловой кислоты снижает эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, способствует увеличению АД и негативно влияет на общую выживаемость пациентов с ХСН. Фактически НПВП не влияют на эффективность только блокаторов кальциевых каналов, но прием последних ассоциируется с увеличением риска НПВП-индуцированного поражения ЖКТ.

3. На фоне приема НПВП могут возникать изменения активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит.

4. Не рекомендуется применять НПВП при беременности, особенно в третьем триместре. Хотя прямых тератогенных эффектов не выявлено, НПВП могут вызвать преждевременное закрытие артериального протока (Боталлова протока) и почечные осложнения у плода. Так же есть сведения о преждевременных родах, так как простагландины (ПГ-E2 и ПГ-F2a) стимулируют биометрий, при том, что ацетилсалициловая кислота в сочетании с гепарином успешно применяется у беременных с антифосфолипидным синдромом.

Безопасен и хорошо переносится во время беременности парацетамол, однако необходимо строгое соблюдение дозового режима в связи с повышенным риском печеночной недостаточности.

5. Гематотоксичность наиболее характерна для пиразолидинов и пиразолонов. Наиболее распространенные грозные осложнения при их применении – апластическая анемия и агранулоцитоз. НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из ЖКТ.

6. Реакции гиперчувствительности (аллергия): сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит. Кожные проявления чаще возникают при использовании пиразолонов и пиразолидинов.

Бронхоспазм обычно развивается у больных бронхиальной астмой, чаще при приеме ацетилсалициловой кислоты. Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-E2, который является эндогенным бронходилататором.

На фоне приема некоторых НПВП могут наблюдаться фотодерматиты.

7. Другие осложнения, которые редко встречаются: головная боль, головокружение, сердечная недостаточность, гиперкалиемия и спутанность сознания.

Для обеспечения безопасности лечения необходимо строго придерживаться рекомендаций по динамическому наблюдению за больными, принимающими НПВП.

Меры контроля при длительном применении

1. Желудочно-кишечный тракт – своевременное предупреждение пациентов о симптомах поражения ЖКТ. Каждые 1-3 месяца исследование кала на скрытую кровь, периодически фиброгастродуоденоскопическое исследование.

У лиц, перенесших операции на верхних отделах ЖКТ, и тех, которые одновременно получают несколько лекарственных средств, следует предлагать использование ректальных свечей с НПВП, однако они не должны применяться при воспалении прямой кишки или ануса и после недавно перенесенных аноректальных кровотечений.

2. Почки – контроль появления отеков и АД, особенно у больных АГ. Один раз в 3 недели исследования клинического анализа мочи. Каждые 1-3 месяца определения уровня креатинина сыворотки и его клиренс.

3. Печень – при длительном назначении НПВП своевременная диагностика клинических признаков поражения печени. Каждые 1-3 месяца контроль функции печени, определение уровня трансаминаз.

4. Кроветворение – один раз в 2-3 недели контроль клинического анализа крови, особенно при назначении производных пиразолона и пиразолидина.

Правила назначения и дозирования

1. Индивидуализация выбора препарата – для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Чувствительность пациентов к НПВП даже одной химической группы может варьировать в широких пределах, поэтому неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.

При использовании НПВП в ревматологии, особенно замене одного препарата

другим, необходимо учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Если последний возникает в первый час, противовоспалительный – через 10-14 дней регулярного приема, а при назначении напроксена или оксикамов позже еще на 2-4 недели.

2. Дозирование – любой новый для пациента препарат необходимо назначать с наименьшей дозы. В случае хорошей переносимости через 2-3 дня дозу повышают. Терапевтические дозы НПВП находятся в широком диапазоне, причем в последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, характеризующихся наиболее хорошей переносимостью (напроксен, ибупрофен), при сохранении ограничений на максимальные дозы ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, индометацина, фенилбутазон, пироксикама. У некоторых пациентов терапевтический эффект достигается только при использовании очень высоких доз НПВП.

3. Время приема – при длительном курсовом назначении (например, в ревматологии) НПВП принимают после еды. Для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 минут до или через 2 часа после еды, запивая 1/2-1 стаканом воды. После приема в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита.

Момент приема НПВП может определяться также временем максимальной выраженности симптомов заболевания (боль, скованность в суставах). При этом можно отходить от общепринятых схем (2-3 раза в день) и назначать НПВП в нужное время суток, что нередко позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей дозе. Например, при РА максимальная интенсивность скованности, болей в суставах и снижение силы сжатия кисти наблюдаются в утренние часы, тогда как при ОА симптомы усиливаются к вечеру. Есть данные о том, что при РА прием флурбипрофена в ночное время оказывает более сильный обезболивающий эффект, чем прием препарата в утренние часы, в дневное время или днем и вечером. При выраженной утренней скованности целесообразен как можно ранний (сразу после пробуждения) прием быстро всасывающихся НПВП, или назначения длительно действующих препаратов на ночь. Доказано, что такой ритм приема приводит к существенному снижению частоты побочных эффектов.

Синхронизация назначения НПВП с «ритмом» клинической активности позволя-

ет повысить эффективность лечения, особенно препаратами с коротким периодом полувыведения. Последние следует назначать перед максимальным нарастанием симптомов.

Наибольшей быстротой всасывания в ЖКТ и, следовательно, более быстрым наступлением эффекта обладают напроксен-натрий, диклофенак-калий, водорастворимый («шипучий») аспирин, кетопрофен.

4. Монотерапия – одновременное применение двух или более НПВП нецелесообразно по следующим причинам:

- эффективность таких комбинаций объективно не доказана;
- в ряде подобных случаев возникает снижение концентрации препаратов в крови (например, ацетилсалициловая кислота снижает концентрацию индометацина, диклофенака, ибупрофена, напроксена, пироксикама), что ведет к ослаблению эффекта;
- возрастает опасность развития нежелательных реакций.

Исключением является возможность применения парацетамола в сочетании с каким-либо другим НПВП для усиления анальгезирующего эффекта.

У некоторых больных два НПВП могут назначаться в разное время суток, например, быстровсасывающийся – утром и днем, а длительно действующий – вечером.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Довольно часто НПВП используются с другими лекарственными препаратами. При этом необходимо учитывать возможность их взаимодействия. НПВП могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств. В то же время, они ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и некоторых других лекарственных средств, что имеет существенное клиническое значение и приводит к необходимости выполнения ряда практических рекомендаций: следует, по возможности, избегать одновременного назначения НПВП и диуретиков, ввиду, с одной стороны, ослабления диуретического эффекта, и с другой, риска развития почечной недостаточности. Наиболее опасна комбинация индометацина с триамтереном.

Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВА, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:

- антациды, содержащие алюминий (альмагель, маалокс и др.) и

холестирамин ослабляют всасывание НПВП в ЖКТ, поэтому их сопутствующее назначение может потребовать увеличения дозы НПВП, а между приемами холестирамина и НПВП необходимы интервалы не менее 4 час;

– натрия бикарбонат усиливает всасы-

вание НПВП в ЖКТ;

– противовоспалительное действие НПВП усиливают глюкокортикоиды и базисные препараты для лечения РА (препараты золота, аминохинолины);

– анальгезирующий эффект НПВП усиливают наркотические анальгетики и седативные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев А. Е. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата. Справочник практического врача / Каратеев А. Е., Барскова В. Г. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 13-17.
2. Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 – вопросов больше, чем ответов / Насонов Е. Л. // Русский медицинский журнал. - 2005. – Т. 13, № 7. – С. 383-391.
3. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Насонов Е. Л. // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 3-6.
4. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 25. – С. 1769-17.
5. Руденко Н. Н. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт: «нетрадиционные» осложнения терапии / Руденко Н. Н., Томаш О. В., Сибилев А. В. // Режим доступа : www.medicusamicus.com/index.php?action=4x965-13gx2.
6. Яременко О. Б. Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: суть проблемы и алгоритм практических действий / Яременко О. Б. // ТHERAPIA Український медичний вісник. – 2006. – № 2. – С. 30-36.
7. Anti-rheumatic drugs Ed. E.C. Huskinson, Praeger, 1983.
8. FDA/Center for Drug Evaluation and Research 7.04.05. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>.
9. Hawkey C. J. COX-2 inhibitors. Lancet. – 1999. 353 : 307-314.
10. Moore A., Derry S. Gastrointestinal harm from NSAIDs: an operations research approach. – EULAR Congr. 2006 abstr.
11. Wong D., Wang M., Cheng Y., Fitzgerald G.A. Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Pharmacol. – 2005. 5 : 204-210.
12. Sachs C. Oral analgesics for acute nonspecific pain // Am. Fam. Physician. – 2005. 71 : 913-918.